

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年12 月31 日 (31.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/000306 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/352,  
A61P 33/06, C07D 311/32

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/007915

(22) 国際出願日: 2003 年6 月23 日 (23.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-182969 2002 年6 月24 日 (24.06.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法人  
大阪バイオサイエンス研究所 (OSAKA BIOSCIENCE  
INSTITUTE) [JP/JP]; 〒565-0874 大阪府 吹田市 古江  
台6丁目2番4号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

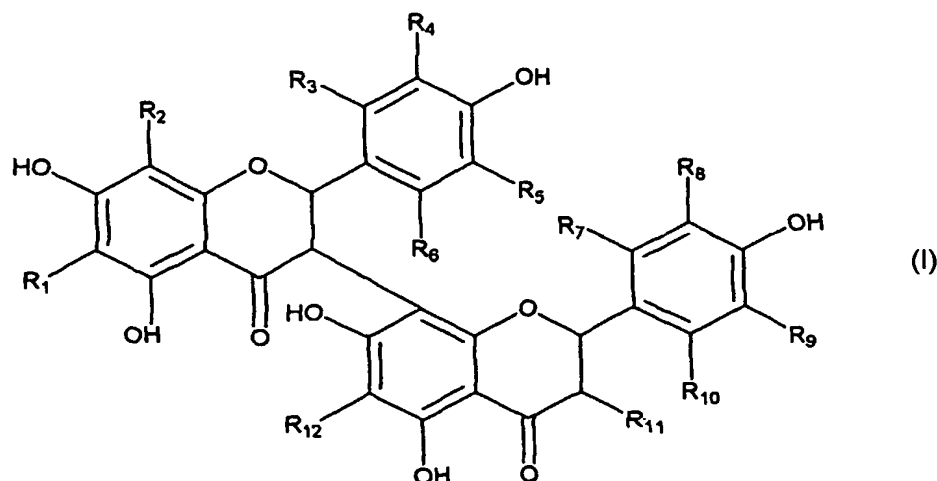
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 裏出 良博  
(URADE, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒606-0804 京都府 京都  
市 左京区下鴨松原町 4 3 グラン・シティオ下鴨四  
季彩館 5 0 3 Kyoto (JP). クバタ ブルーノ・キルンガ (KUBATA, Bruno, Kilunga) [CD/KE]; 00621 ナイロ  
ビンゴング・ロード、ムカイ・ドライブ・オフ、  
ミモザ・コート、アパートメント 8 Nairobi (KE). 村  
上 啓寿 (MURAKAMI, Nobutoshi) [JP/JP]; 〒567-0047  
大阪府 茨木市 美穂ヶ丘 5-5-5 1 0 Osaka (JP). 堀  
井 俊宏 (HORII, Toshihiro) [JP/JP]; 〒560-0002 大阪府  
豊中市 緑丘 3-1 9-2 Osaka (JP).(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒  
540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見 1 丁目 3 番 7 号  
IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL ANTIMALARIAL AGENT

(54) 発明の名称: 新規抗マラリア剤

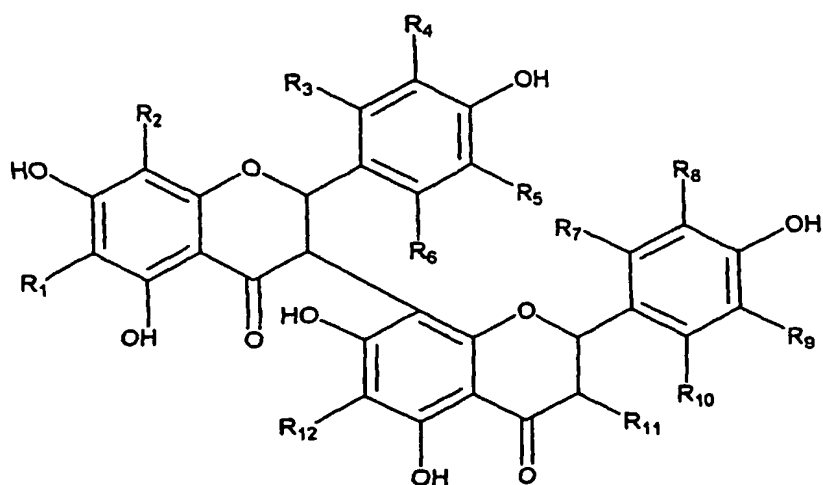
(57) Abstract: A novel antimalarial agent. It is a medicinal composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound represented by the general formula (I): (I) wherein R<sub>1</sub> to R<sub>12</sub> each independently is hydrogen, halogeno, hydroxy, alkyl, alkoxy, amino, or acylamino.

/続葉有/



## (57) 要約:

本発明は新規な抗マラリア剤を提供することを目的とし、その目的は、医薬的に許容し得る担体とともに、一般式 (I) :



(式中、R<sub>1</sub>~R<sub>12</sub>は、独立に水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、またはアシルアミノ基である)  
によって表わされる化合物を含む医薬組成物により解決される。

## 明 細 書

## 新規抗マラリア剤

5     技術分野

本発明は新規な抗マラリア剤に関する。

背景技術

マラリアは三日熱、四日熱、熱帯熱、及び卵型の4種のマラリア原虫（プラス  
10     モジウム）によって起される熱性疾患で特徴的な発熱型を示す。ヒトとアノフェ  
レス蚊を宿主とする生活環を有し、蚊が媒介する。このうち熱帯熱マラリア原虫  
（*Plasmodium falciparum*）は熱帯地域（東南アジア、中及び南西アフリカ、中米  
等）において悪性のマラリアを引き起こす。マラリア流行地域における居住者は  
約22億人であり、年間の患者は約2億7千万人、年間の死亡者は約200万人  
15     に達する。

更に、マラリアについては以下のような深刻な問題が指摘されている（Nature,  
Vol. 415 (2002), p. 686）。1）抗マラリア剤に対する耐性：マラリアの治療に  
使用されるキニーネ、クロロキン、スルファドキシシン／ピリメタミン等のいくつ  
かの抗マラリア剤が存在する。しかしこれらの抗マラリア剤に対する耐性を有す  
20     るマラリア原虫が増加している。東南アジアでは*Plasmodium falciparum*はほと  
んどすべての抗マラリア剤に耐性である。アフリカではクロロキン耐性が広く広  
がっており、スルファドキシシン／ピリメタミンに対する耐性の検出が増加してい  
る；2）殺虫剤に対する耐性：西南アフリカにおいてピレスロイド殺虫剤に対す  
る耐性を有するマラリアを媒介する蚊が出現している。3）戦争：アフリカや他  
25     の地域における戦争は避難民によるマラリア伝達という問題を引き起こしてい  
る；4）気候変化：地球温暖化によって以前にはマラリアのなかった地域までマ  
ラリアが広がっている；5）旅行：ヨーロッパにおいては毎年約7000の旅行  
者によるマラリアの輸入が記録されている；6）人口増加：過去20年の間にマ  
ラリア流行地域における人口は2倍になった。それに従ってマラリアに感染する

危険のある人の数も増加した。

従って従来の抗マラリア剤に耐性のマラリアの治療に有効な新規な抗マラリア剤に対する必要が増加している。

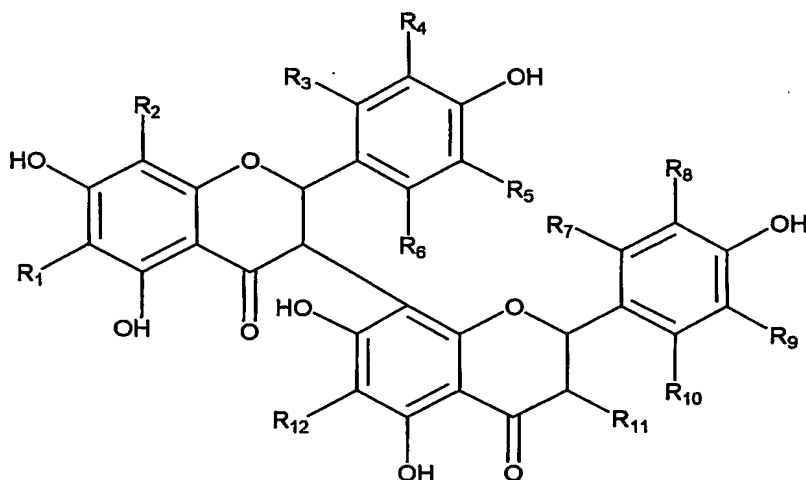
## 5 発明の開示

(発明が解決しようとする技術的課題)

本発明は上記の問題を解決するためになされたのである。即ち本発明は従来の抗マラリア剤に耐性のマラリアの処置にも有効な新規な抗マラリア剤を提供することを目的とする。

## 10 (その解決方法)

本発明は、一般式 (I) :



(式中、 $R_1 \sim R_{12}$ は、独立に水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、またはアシルアミノ基である)

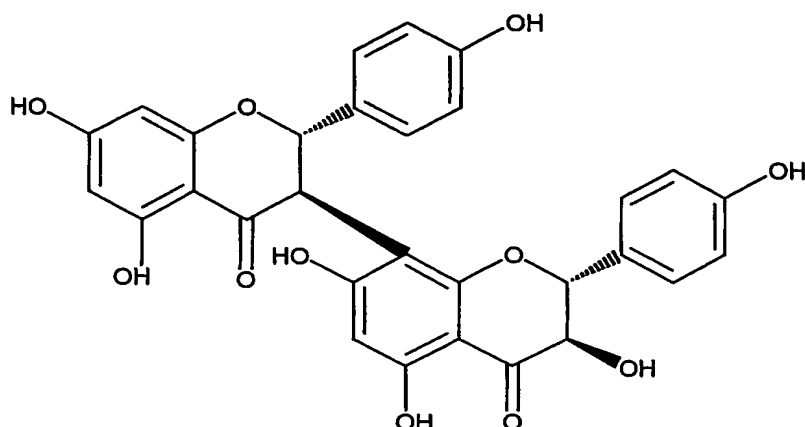
15 で示される化合物及び医薬的に許容し得る担体を含むマラリアの処置に使用される医薬組成物を要旨とする。

本明細書で用いる「ハロゲン原子」という用語にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を含む。

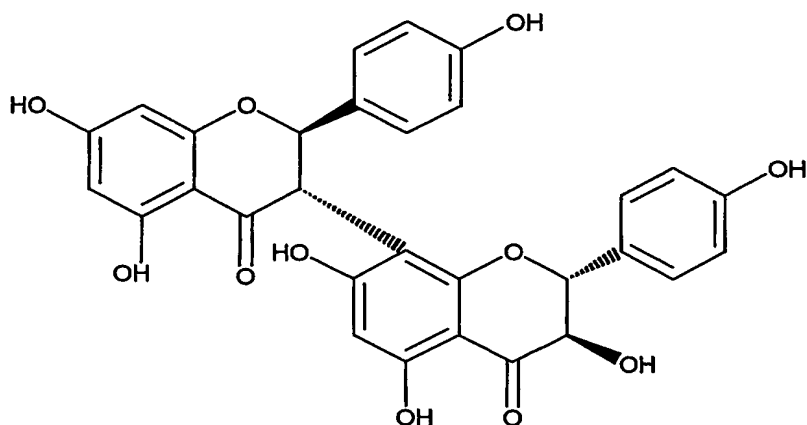
20 本明細書で用いる「アルキル基」という用語には炭素数1～4の直鎖又は分枝のアルキル基を含む。

本明細書で用いる「アルコキシ基」という用語は酸素原子を介して結合する上





で示される化合物 (2S, 3R, 2'S, 3'R-5, 7, 3', 5', 7'-ペンタヒドロキシ-2, 2'-ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 2', 3'-テトラヒドロ-[3, 8']ビクロメニル-4, 4'-ジオン)、又は式:

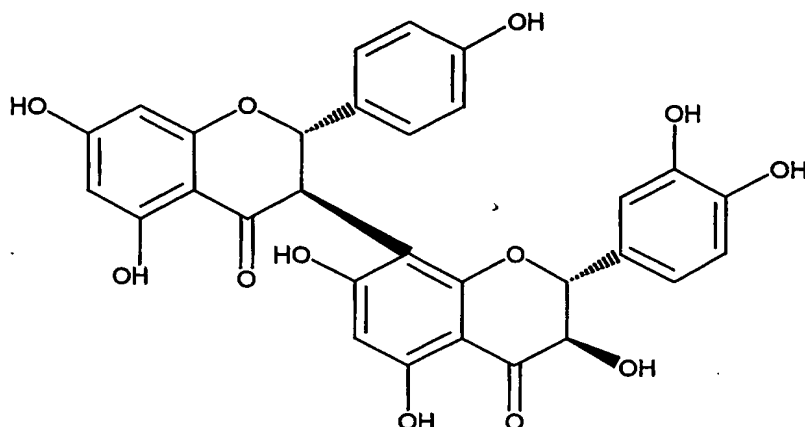


5

で示される化合物 (2R, 3S, 2'S, 3'R-5, 7, 3', 5', 7'-ペンタヒドロキシ-2, 2'-ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 2', 3'-テトラヒドロ-[3, 8']ビクロメニル-4, 4'-ジオン) を使用することは本発明の好ましい態様である。

10 本発明の他の態様によれば、一般式 (I) において  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , 及び  $R_{12}$  が水素原子であり、 $R_8$  及び  $R_{11}$  がヒドロキシ基である化合物が使用される。

このうち、式:



で示される化合物 (2S, 3R, 2'S, 3'R-2'-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7,3',5',7'-ペンタヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2,3,2',3'-テトラヒドロ-[3,8']ピクロメニル-4,4'-ジオン) を使用することは本発明の好ましい態様である。

本発明の医薬組成物に用いられる一般式 (I) で表わされる化合物は製造実施例に示すように *Garcinia kola* 等の植物から単離することができるが、合成的な方法により製造することも可能である。

## 実施例

### 実施例 1

*Garcinia kola* から本発明の化合物をその抗マラリア活性を指標として以下のような手順で抽出、単離した。

#### (1) 70%エタノールによる抽出

粉砕した *Garcinia kola* の種子 500 g に 70%エタノール 4 L を加え室温で 24 時間抽出した。この操作を更に 2 回行なった。濾過し、濾液を濃縮し 27.12 g の固体 (以下「EtOH抽出物」と呼ぶ) を得た。

#### (2) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 処理

(1) で得たエタノール抽出物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O の 750 mL/800 mL 混合液に加え、よく攪拌し、両層に分配溶解させた。不溶物について同じ操作を繰り返した。層分離を行ない、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を絶乾して 7 g の固体 (以下「CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物」と呼ぶ) を得た。

## (3) 酢酸エチルによる抽出

(2) の層分離で得た水層に酢酸エチル 750 mL を加え層分離を行なった。水層に更に酢酸エチル 750 mL を加え層分離を行なった。一緒にした酢酸エチル層を絶乾して 10 g の固体 (以下「酢酸エチル抽出物」と呼ぶ) を得た。

## 5 (4) n-ブタノールによる抽出

(3) の層分離で得た水層に n-ブタノール 500 mL を加えよく振とう後、層分離を行なった。水層に更に n-ブタノール 500 mL を加え層分離を行なった。一緒にした n-ブタノール層を絶乾して 6 g の固体 (以下「n-ブタノール抽出物」と呼ぶ) を得た。水層を絶乾して 3 g の固体 (以下「水抽出物」と呼ぶ) を得た。

10 (5) 各抽出物の抗 *Plasmodium falciparum* 活性の測定

(1) ~ (4) で得た各抽出物の *Plasmodium falciparum* 生育阻害活性を次のようにして測定した。

抗マラリア活性評価のための実験には熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) は、ガンビアで単離された FCR 3 株 (シクログアニル耐性) を用いた。ソルビトール処理により、ring 期に同調させたマラリア原虫を 50  $\mu$  L 96 穴のプレートに注入した。この培養液のヘマトクリット値は 2% であり、感染率は 0.55% である。被験物質を DMSO に溶解させ、培地を用いて適切な濃度に希釈した後、50  $\mu$  L の被験物質の溶液を先の 96 穴プレートに添加して、合計 100  $\mu$  L とする。添加した DMSO の終濃度は 1% である。続いて、37°C で 48 時間時間培養した後、スライドガラス上で作成したスメアフィルムを Giemsa 染色液で染色した後、顕微鏡下で 10000 個の赤血球のなかでの感染した赤血球数を求めた。DMSO のみを添加した場合の感染率と被験物存在下の感染率から、マラリア原虫の増殖阻害率を算出した。陽性対照薬としては

25 表 1

P. falciparum の生育阻害 (%)		
試料	濃度	
	5 $\mu$ g/mL	0.5 $\mu$ g/mL



E t O H抽出物	8 7 %	7 3 %
C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 抽出物	8 8	7 7
酢酸エチル抽出物	9 0	7 2
n - プタノール抽出物	9 0	8 2
5 水抽出物	0	0

対照：キニーネ（100 ng/mL）90%；（33 ng/mL）73%

#### （6）シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分別

（2）で得たC H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>抽出物及び（3）で得た酢酸エチル抽出物を一緒にした試料3 gをシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて分別した。

試料3 gをS i O <sub>2</sub>（80 g）を充填したガラスカラム（充填溶媒 C H C l <sub>3</sub>：E t O A C=90：10）に吸着させ、溶出溶媒としてC H C l <sub>3</sub>：E t O A C=90：10を通導させ、画分A（249 mg）を得た。さらに、溶出溶媒を変化させ、以下の各画分を得た。画分B（537 mg，溶出溶媒C H C l <sub>3</sub>：E t O A C=70：30）、画分C（82 mg，溶出溶媒C H C l <sub>3</sub>：E t O A C=60：40）、画分D（445 mg，溶出溶媒C H C l <sub>3</sub>：E t O A C=50：50）、画分E（655 mg，溶出溶媒C H C l <sub>3</sub>：E t O A C=40：60）、画分F（325 mg，溶出溶媒E t O A c）、画分G（340 mg，溶出溶媒M e O H）。このようにして画分A（249 mg），B（537 mg），C（82 mg），D（445 mg），E（655 mg）、F（325 mg）、及びG（340 mg）を得た。

#### （7）画分A～Gの抗マラリア活性

画分A～Gの抗マラリア活性を（5）と同様の方法により測定した。また画分A～Gの毒性を調べるためにヒトのガン細胞K B 3 - 1の生育阻害%を次のようにして測定した。

K B 3 - 1細胞の浮遊液 100 μ L（2×10<sup>4</sup>個/mL）に被験物質をD M S Oに溶解させ、培地を用いて適切な濃度に希釈した検体含有液の100 μ L（D M S Oの終濃度1%）を添加し、5% C O <sub>2</sub>，37℃の条件下で培養した。培養72時間後、M T T試薬 25 μ Lを添加し、3時間培養後、培地のみを吸

引除去し、DMSO 200  $\mu$ Lを加え、生成したMTT folmazanを抽出し、その色素量を比色定量法（540 nm）によって定量した。生成した色素量から生存細胞数を算出し、生育阻害率を求めて、活性を評価した。なお陽性対照薬として、mitomycin Cを用いた。結果を表2に示す。

表2

画分A～Gの抗マラリア活性

	P. falciparumの阻害% <sup>1)</sup>		KB 3-1 阻害% <sup>2)</sup>	
	5 $\mu$ g/mL	0.5 $\mu$ g/mL	50 $\mu$ g/mL	5 $\mu$ g/mL
画分A	83%	79%	80%	8%
画分B	77	56	88	17
画分C	60	65	80	5
画分D	60	68	40	4
画分E	65	70	10	22
画分F	82	70	0	6
画分G	78	75	20	4
EtOAc+CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	84	72	11	5

抽出物

1) 対照：キニーネ 0.1  $\mu$ g/mL 90% ; 0.033  $\mu$ g/mL 62%

2) 対照：マイトマイシンC 1  $\mu$ g/mL 43%

(8) 画分DのODSカラムによる分別

上で得られた画分D (445 mg) のODSカラムによる分別を次のように行なった。試料445 mgをODS (15 g) を充填したガラスカラム (充填溶媒 MeOH : H<sub>2</sub>O = 45 : 55) に吸着させ、溶出溶媒としてMeOH : H<sub>2</sub>O = 45 : 55を通導させ、画分D1 (280 mg)、画分D2 (41 mg) を得た。さらに、溶出溶媒をMeOHに変化させ、画分D3 (80 mg) を得た。このようにして画分D1 (280 mg), D2 (41 mg), 及びD3 (80 mg) を得た。

画分D2についてODS HPLCによる分別を次のように行なった。画分D

2 (41mg) を、カラム (cosmosil C18 10mm i. d. X 250mm)、移動相 ( $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}=40:60:0.1$ )、流速  $3.0\text{ mL/min}$ 、検知 ( $\text{UV } 240\text{ nm}$ ) を用いて、分離精製し、画分 GK-1 (33mg) を得た。なお画分 D1 は GK-1 と GK-2 の 1:1 混合物であった。

(9) 画分 F の ODS HPLC による分別

画分 F (100mg) について ODS HPLC による分別を次のように行なった。画分 F (100mg) を、カラム (cosmosil C18 10mm i. d. X 250mm)、移動相 ( $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}=50:50$ )、流速  $2.5\text{ mL/min}$ 、検知 ( $\text{UV } 240\text{ nm}$ ) を用いて、分離精製し、画分 GK-3 (24mg) 及び画分 GK-4 (36mg) を得た。

(10) 各画分の同定

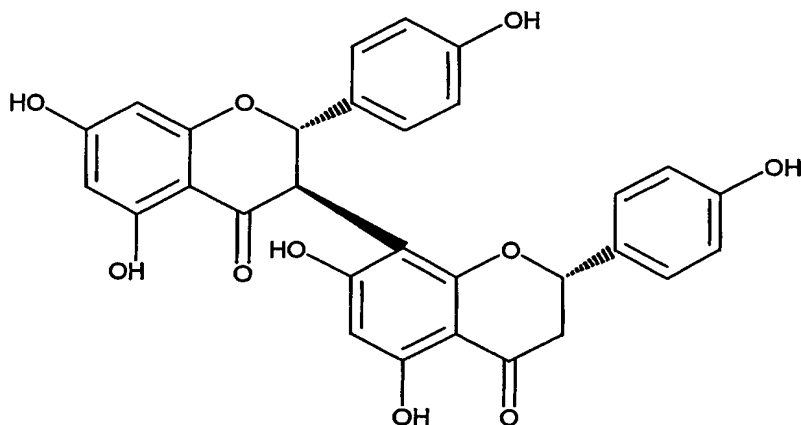
上で得た画分 GK-1, E (以下 GK-2 と呼ぶ), GK-3 及び GK-4 について  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR、及び FAB-MS の測定を行ない、化合物を同定した。

(10-1) GK-1

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.17 (1H, s, II-OH-5), 12.01 (1H, s, II-OH-5), 10.82 (1H, s, I-OH-7), 10.73 (1H, s, II-OH-7), 9.45 (2H, s, I-OH-4', II-OH-4'), 7.20 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , II-2', 6'), 7.10 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , I-2', 6'), 6.64 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , I-3', 5'), 6.62 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , II-3', 5'), 5.90 (1H, s, I-6), 5.84 (1H, s, I-8), 5.79 (1H, s, II-6), 5.56 (1H, d,  $J = 12.2\text{ Hz}$ , I-2), 5.38 (1H, d,  $J = 12.2\text{ Hz}$ , II-2), 4.66 (H, d,  $J = 12.2\text{ Hz}$ , I-3), 2.94 (1H, m, II-3a), 2.74 (1H, m, II-3b).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  c: 196.4 (II-4), 195.9 (I-4), 166.3 (I-7), 164.3 (II-7), 163.5 (I-5), 162.5 (II-5), 161.9 (I-9), 159.6 (II-9), 157.4 (I-4'), 157.0 (II-4'), 129.0 (II-1'), 128.8 (I-2', 6'), 127.9 (I-1'), 126.5 (II-2', 6'), 114.8 (II-3', 5'), 114.6 (I-3', 5'), 101.4 (II-8), 101.3 (II-10), 101.2 (I-10), 96.0 (I-6), 95.0 (I-8), 94.9 (II-6), 81.2 (I-2), 78.1 (II-2), 47.3 (I-3), 42.6 (II-3).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

atropisomer  $\delta$ : 12.28 (1H, s, I-OH-5), 12.13 (1H, s, II-OH-5), 11.17 (1H, s, I-OH-7), 10.73 (1H, s, II-OH-7), 9.59 (1H, s, II-OH-4'), 9.52 (1H, s, I-OH-4'), 7.13 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, II-2', 6'), 7.10 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, I-2', 6'), 6.83 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, II-3', 5'), 6.70 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, I-3', 5'), 5.94 (1H, s, II-6), 5.90 (1H, s, I-6), 5.76 (1H, s, I-8), 5.68 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, I-2), 5.38 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, II-2), 4.51 (H, d,  $J = 12.2$  Hz, I-3), 2.74 (1H, m, II-3a), 2.58 (1H, m, II-3b).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) atropisomer  $\delta$  c: 196.6 (II-4), 195.9 (I-4), 166.3 (I-7), 164.8 (II-7), 163.7 (I-5), 162.6 (II-5), 162.3 (I-9), 160.6 (II-9), 157.6 (I-4', II-4'), 129.3 (II-1'), 128.8 (I-2', 6'), 127.9 (I-1'), 127.6 (II-2', 6'), 115.1 (II-3', 5'), 114.6 (I-3', 5'), 101.8 (I-10), 101.4 (II-8), 101.3 (II-10), 96.0 (I-6), 95.5 (I-8), 94.9 (II-6), 81.6 (I-2), 78.3 (II-2), 47.3 (I-3), 43.0 (II-3). FAB-MS: 543 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

これらのデータより GK-1 は次の構造式を有する化合物 (2S, 3R, 2'S-5, 7, 5', 7'-テトラヒドロキシ-2, 2'-ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 2', 3'-テトラヒドロ-[3, 8']ピクロメニル-4, 4'-ジオン) と考えられる。

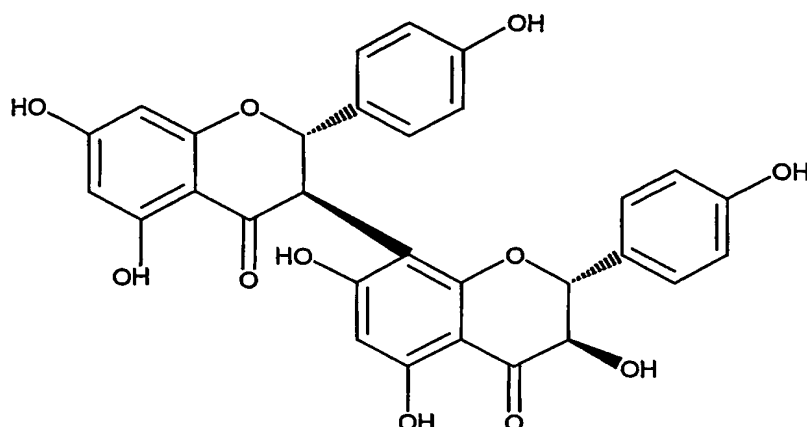


(10-2) GK-2

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.27 (1H, s, I-OH-5), 11.83 (1H, s, II-OH-5), 11.18 (1H, s, I-OH-7), 10.69 (1H, s, II-OH-7), 9.53 (1H, s, II-OH-4'), 9.51 (1H, s, I-OH-4'), 7.16 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, II-2', 6'), 7.07

(2H, d,  $J = 8.0$  Hz, I-2', 6'), 6.82 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, II-3', 5'), 6.74 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, I-3', 5'), 5.93 (1H, s, II-6), 5.88 (1H, s, I-6), 5.75 (1H, s, I-8), 5.72 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, II-OH-3), 5.64 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, I-2), 4.96 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, II-2), 4.42 (H, d,  $J = 12.2$  Hz, I-3), 3.98 (1H, dd,  $J = 12.2, 5.5$  Hz, II-3);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  c: 197.4 (II-4), 196.3 (I-4), 166.2 (I-7), 164.4 (II-7), 163.7 (I-5), 162.8 (II-5), 162.5 (I-9), 160.8 (II-9), 157.6 (I-4', II-4'), 128.9 (II-2', 6'), 128.6 (I-2', 6'), 128.1 (I-1'), 127.4 (II-1'), 114.8 (II-3', 5'), 114.6 (I-3', 5'), 101.2 (I-10), 101.1 (II-8), 99.7 (II-10), 96.0 (I-6), 95.7 (II-6), 94.9 (I-8), 82.4 (II-2), 81.1 (I-2), 71.8 (II-3), 47.3 (I-3).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) atropisomer  $\delta$ : 12.14 (1H, s, I-OH-5), 11.70 (1H, s, II-OH-5), 10.82 (1H, s, I-OH-7), 10.65 (1H, s, II-OH-7), 9.42 (1H, s, I-OH-4'), 9.38 (1H, s, II-OH-4'), 7.16 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, II-2', 6'), 7.07 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, I-2', 6'), 6.64 (4H, d,  $J = 8.0$  Hz, I-3', 5', II-3', 5'), 5.88 (1H, s, I-6), 5.85 (1H, s, I-8), 5.83 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, II-OH-3), 5.79 (1H, s, II-6), 5.31 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, I-2), 5.13 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, II-2), 4.64 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, I-3), 4.22 (1H, dd,  $J = 12.2, 5.5$  Hz, II-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) atropisomer  $\delta$  c: 197.4 (II-4), 196.6 (I-4), 166.3 (I-7), 164.9 (II-7), 163.5 (I-5), 162.5 (I-9), 161.7 (II-5), 159.3 (II-9), 157.5 (I-4'), 157.2 (II-4'), 128.8 (I-2', 6'), 128.1 (II-2', 6'), 127.8 (II-1'), 127.7 (I-1'), 114.6 (I-3', 5', II-3', 5'), 101.2 (I-10), 101.1 (II-8), 100.2 (II-10), 96.0 (I-6), 95.3 (II-6), 94.9 (I-8), 82.4 (II-2), 81.6 (I-2), 72.3 (II-3), 47.3 (I-3). FAB-MS: 559 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

これらのデータより GK-2 は次の構造式を有する化合物 (2 S, 3 R, 2' S, 3' R-5, 7, 3', 5', 7'-ペンタヒドロキシ-2, 2'-ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 2', 3'-テトラヒドロ-[3, 8']ピクロメニル-4, 4'-ジオン) と考えられる。

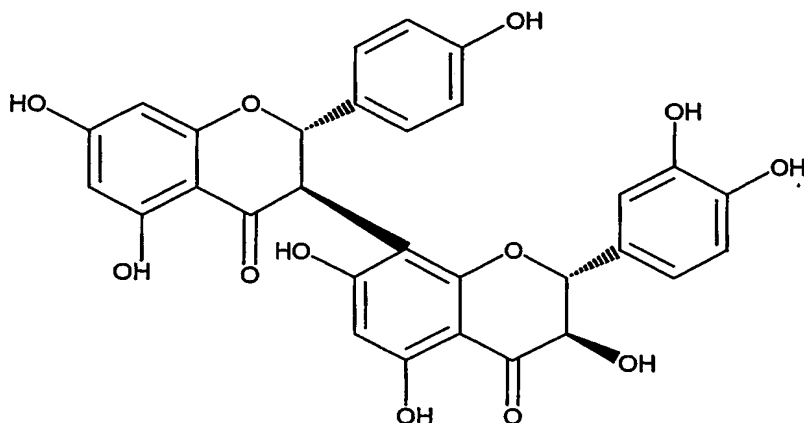


## (10-3) GK-3

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.19 (1H, s, I-OH-5), 11.83 (1H, s, II-OH-5), 10.76 (1H, s, II-OH-7), 9.55 (1H, s, I-OH-4'), 8.95 (1H, s, II-OH-4'), 8.92 (1H, s, II-OH-3'), 7.09 (2H, m, I-2', 6'), 6.83 (1H, s, II-2'), 6.79 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, II-6'), 6.76 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, II-5'), 6.64 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, I-3', 5'), 5.91 (1H, s, II-6), 5.87 (1H, s, I-6), 5.75 (1H, s, I-8), 5.72 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, II-OH-3), 5.67 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, I-2), 4.88 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, II-2), 4.46 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, I-3), 3.96 (1H, dd, *J* = 12.2, 5.5 Hz, II-3); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  c: 197.4 (II-4), 196.2 (I-4), 166.2 (I-7), 164.3 (II-7), 163.4 (I-5), 162.4 (I-9), 162.0 (II-5), 160.0 (II-9), 157.9 (II-4'), 145.2 (II-4'), 144.4 (II-3'), 128.7 (I-2', 6'), 127.7 (I-1', II-1'), 117.2 (II-6'), 115.2 (II-5'), 114.6 (I-3', 5'), 101.2 (I-10), 101.1 (II-8), 99.6 (II-10), 95.9 (I-6), 95.6 (II-6), 94.8 (I-8), 82.6 (II-2), 81.1 (I-2), 71.7 (II-3), 47.0 (I-3). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) atropisomer  $\delta$ : 12.12 (1H, s, I-OH-5), 11.76 (1H, s, II-OH-5), 10.71 (1H, s, II-OH-7), 9.49 (1H, s, I-OH-4'), 9.11 (1H, s, II-OH-4'), 8.83 (1H, s, II-OH-3'), 7.09 (2H, m, I-2', 6'), 6.76 (2H, m, II-2', 6'), 6.64 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, I-3', 5'), 6.59 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, II-5'), 5.87 (1H, s, I-6), 5.85 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, II-OH-3), 5.84 (1H, s, I-8), 5.80 (1H, s, II-6), 5.35 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, I-2), 5.00 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, II-2), 4.66 (1H, d, *J* = 12.2

Hz, I-3), 4.19 (1H, dd,  $J = 12.2, 5.5$  Hz, II-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) atropisomer  $\delta$  c: 197.4 (II-4), 196.2 (I-4), 166.2 (I-7), 164.8 (II-7), 163.4 (I-5), 162.6 (I-9), 161.6 (II-5), 159.3 (II-9), 157.4 (I-4'), 145.7 (II-4'), 144.8 (II-3'), 128.7 (I-2', 6'), 127.9 (I-1', II-1'), 118.8 (II-6'), 115.2 (II-5'), 114.6 (I-3', 5'), 101.2 (II-10), 101.1 (I-10), 100.1 (II-8), 95.9 (I-6), 95.2 (II-6), 94.8 (I-8), 82.6 (II-2), 81.5 (I-2), 72.1 (II-3), 47.0 (I-3). FAB-MS: 575 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

これらのデータより GK-3 は次の構造式を有する化合物 (2S, 3R, 2'S, 3'R-2-(3,4-ジヒドロキシーフェニル)-5,7,3',5',7'-ペンタヒドロキシー-2-(4-ヒドロキシーフェニル)-2,3,2',3'-テトラヒドロ-[3,8']ピクロメニル-4,4'-ジオン) と考えられる。

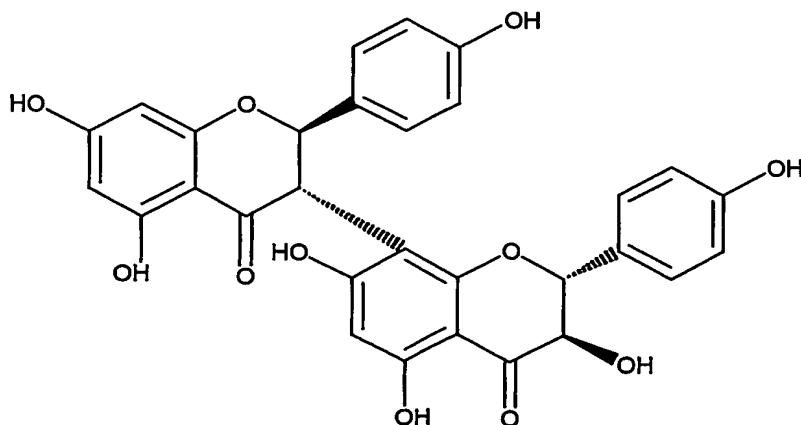


(10-4) GK-4

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.18 (1H, s, I-OH-5), 11.73 (1H, s, II-OH-5), 9.53 (1H, s, I-OH-4'), 9.38 (1H, s, II-OH-4'), 7.16 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, II-2', 6'), 7.08 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, I-2', 6'), 6.64 (4H, d,  $J = 8.0$  Hz, I-3', 5', II-3', 5'), 5.88 (1H, s, I-6), 5.85 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, II-OH-3), 5.84 (1H, s, I-8), 5.78 (1H, s, II-6), 5.32 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, I-2), 5.12 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, II-2), 4.66 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, I-3), 4.21 (1H, br. d,  $J = 12.2$  Hz, II-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  c: 197.1 (II-4), 196.8 (I-4), 166.4 (I-7), 165.5 (II-7), 163.7 (I-5), 162.6 (I-9), 161.7 (II-5), 159.3 (II-9), 157.5 (I-4'), 157.2 (II-4'),

128.9 (I-2', 6'), 128.0 (II-2', 6'), 127.8 (II-1'), 127.7 (I-1'), 114.6 (I-3', 5', II-3', 5'), 101.3 (I-10, II-8, 10), 96.0 (I-6), 95.4 (II-6), 94.9 (I-8), 82.4 (II-2), 81.7 (I-2), 72.7 (II-3), 47.2 (I-3). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) atropisomer δ: 12.28 (1H, s, I-OH-5), 11.86 (1H, s, II-OH-5), 9.53 (2H, s, I-OH-4', II-OH-4'), 7.16 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, II-2', 6'), 7.08 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, I-2', 6'), 6.83 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, II-3', 5'), 6.74 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, I-3', 5'), 5.89 (1H, s, II-6), 5.88 (1H, s, I-6), 5.75 (1H, s, I-8), 5.72 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, II-OH-3), 5.66 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, I-2), 4.94 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, II-2), 4.39 (H, d, *J* = 12.2 Hz, I-3), 3.96 (1H, dd, *J* = 12.2, 5.5 Hz, II-3). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) atropisomer δ c: 197.8 (II-4), 196.4 (I-4), 166.3 (I-7), 163.7 (II-7), 162.5 (I-9), 162.1 (II-5), 160.0 (II-9), 159.4 (I-5), 157.7 (II-4'), 157.6 (I-4'), 129.0 (II-2', 6'), 128.2 (I-1'), 128.0 (I-2', 6'), 127.5 (II-1'), 114.8 (II-3', 5'), 114.6 (I-3', 5'), 101.3 (II-8), 100.0 (I-10), 99.3 (II-10), 96.0 (I-6, II-6), 94.9 (I-8), 82.4 (II-2), 81.1 (I-2), 71.8 (II-3), 47.2 (I-3). FAB-MS: 559 (M+H)<sup>+</sup>

これらのデータより GK-4 は次の構造式を有する化合物 (2R, 3S, 2'S, 3'R-5, 7, 3', 5', 7'-ペンタヒドロキシ-2, 2'-ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 2', 3'-テトラヒドロ-[3, 8']ピクロメニル-4, 4'-ジオン) と考えられる。





実施例 2In vitroでの抗マラリア活性の検定

同定された各化合物について抗マラリア活性及び毒性試験をおこなった。抗マラリア活性の試験は（５）に記載のように行ない、毒性試験は（７）に記載のよう

5 におこなった。結果は  $IC_{50}$  で示し、それらの比を選択毒性の指標として示した。

表 3

各化合物の抗マラリア活性と選択毒性

化合物	P. falciparum <sup>1</sup> ( $IC_{50}$ , $\mu g/mL$ )	KB 3-1 <sup>2</sup> ( $IC_{50}$ , $\mu g/mL$ )	選択毒性 <sup>3</sup>
GK-1	0.35	27	77
GK-2	0.09	>100	>1100
GK-3	0.12	>100	>830
GK-4	1.1	>100	>91

注1 対照 P. falciparum キーネ 0.1  $\mu g/mL$ :82%; 0.033  $\mu g/mL$ :36%

注2 対照 KB3-1 マイトマイシンC 1  $\mu g/mL$ :39%

注3  $IC_{50}$  (KB3-1)/ $IC_{50}$  (P. falciparum)

実施例 3In vivoでの抗マラリア活性の検定

In vitroでの活性試験において最も強力な作用を示したGK-2について、Plasmodium berhei (NK65系統) 感染マウス（5週齢の雄性ICRマウス、体重22～25g）を用い、4日抑制効果により、in vivoにおける抗マラリア活性を調べた。

4週齢の雄性ICRマウスを、25℃で12時間暗明の条件下で飼育して実験に用いた。感染率が15%まで上昇したドナーマウスからシリンジで心臓採血を行い、原虫を採取した。この血液を、凝固防止のため7分の1量の体積のクエン酸三ナトリウム水溶液を加え、感染血球の最終濃度が0.2mlあたり  $1 \times 10^7$  個 になるように0.9%食塩水で希釈した。試験化合物を0.5%CMC水

溶液で懸濁させ、試験化合物濃度が25、50、100、200mg/kgになるように調製した。

マウス（一群5匹）に感染赤血球を尾静脈より0.2ml投与した。2時間後に上記で調製した各濃度のCMC溶液（0.2ml）を経口投与した。この時点  
5 を0日目として3日目まで毎日投与し、4日目に感染率を調べた。感染率は、マウスの尾から採血して塗末標本を作製し、顕微鏡を用いて感染赤血球を計数することにより求めた。4日目のコントロールマウス（0.5%CMC溶液のみを投与した感染マウス5匹）の感染率は約28%であった。

試験化合物による原虫の生育阻害率（%）を次式により算出した。

10 
$$\text{生育阻害率 (\%)} = (1 - \text{試験化合物で処理したマウスの平均感染率} / \text{コントロールマウスの平均感染率}) \times 100$$

また試験化合物による延命効果（T/C）は次式により算出した。

$$\text{延命効果 (T/C)} = \text{試験化合物で処理したマウスの平均生存日数} / \text{コントロールマウスの平均生存日数}$$

15 これらの結果を表4に示す。

表4

経口投与によるGK-2のin vivo活性

	処置	用量 (mg/kg)	平均寄生虫血症 (%) <sup>a</sup>	阻害 (%)	平均生存日数	T／C
20	GK-2	25	17.3±3.4	40	9.5±1.7*	119
		50	16.6±2.4	43	10.0±0.0*	125
		100	13.9±2.4	52	10.0±0.0*	125
		200	11.5±1.2	60	11.0±0.7*	134
	アルテミシン	15	13.3±1.6	54	10.3±2.3*	129
25	対照 <sup>b</sup>		28.9±2.3	0	8.0±0.0	100

<sup>a</sup>各群の5匹から計算した平均±SD

<sup>b</sup>0.5%CMC（0.2mL）で処理

\*対照から有意差あり（p<0.01、F-test）

## 製剤

表から明らかなように、本発明の化合物はすぐれた抗マラリア作用を有し、毒性は低い。

本発明の化合物はその薬理作用に基いて、投与目的に対する各種の製薬形態で使用可能である。本発明の医薬組成物は活性成分として一般式 (I) で表わされる化合物を、医薬的に受容し得る担体と均一に混合して製造できる。この担体は投与に対して望ましい製剤の形態に応じて広い形態をとることができる。これらの医薬組成物は経口的又は注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。経口服用形態にある組成物の調製においては何らかの有用な医薬的に受容し得る担体を使用できる。例えば、懸濁剤、シロップ剤等の経口液体調製物は水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、アルキルパラバンヒドロキシベンゾエート等の防腐剤、ストロベリー・フレーバー、ペッパーミント等のフレーバー類を使用して製造できる。

散剤、丸薬、カプセル及び錠剤はラクトース、グルコース、シュクロース、マニトール等の賦形剤、デンプン、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル剤等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤を用いて製造できる。錠剤及びカプセルは投与が容易であるので最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセルを製造する際には固体の担体を用いられる。また注射用の溶液は水溶液からなる担体を用いて調製することができる。

## 有効投与量

本発明の医薬は経口投与又は注射投与され、その有効投与量は  $1 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 、好ましくは  $10 \sim 50 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$  であり、その投与回数は1日約3回が好ましい。

## 製剤例

### 製剤例 1

常法により次の組成のゼラチン硬カプセル剤を調製した。

活性成分	2 5 m g
デンプン	1 5 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g

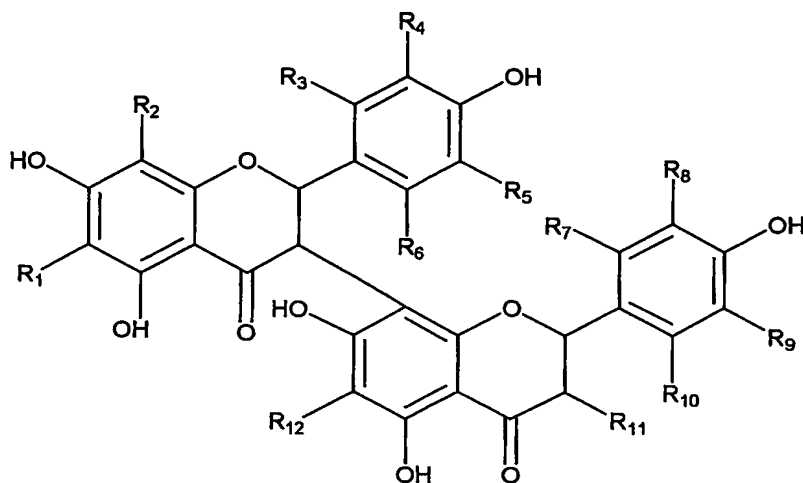
製剤例 2

5 常法により次の組成の錠剤を調製した。

活性成分	2 5 m g
セルロース、微晶質	2 7 5 m g
二酸化ケイ素	1 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



5 (式中、R<sub>1</sub>～R<sub>12</sub>は、独立に、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、またはアシルアミノ基である) で示される化合物及び医薬的に許容し得る担体を含む、マラリアの処置に使用される医薬組成物。

10 2. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, 及びR<sub>12</sub>が水素原子である化合物を用いる請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。

3. 化合物が、2S, 3R, 2'S-5, 7, 5', 7'-テトラヒドロキシ-2, 2'-ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 2', 3'-テトラヒドロ-[3, 8']ピクロメニル-4, 4'-ジオンである請求の範囲第2項に記載の医薬組成物。

15 4. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 及びR<sub>12</sub>が水素原子であり、R<sub>11</sub>がヒドロキシ基である化合物を用いる請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。

20 5. 化合物が、2S, 3R, 2'S, 3'R-5, 7, 3', 5', 7'-ペンタヒドロキシ-2, 2'-ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 2', 3'-テトラヒドロ-[3, 8']ピクロメニル-4, 4'-ジオンである請求の範囲第4項に記載の医薬組成物。

6. 化合物が、2 R, 3 S, 2' S, 3' R-5, 7, 3', 5', 7'-ペンタヒドロキシ-2, 2'-ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 2', 3'-テトラヒドロ-[3, 8']ピクロメニル-4, 4'-ジオンである請求の範囲第4項に記載の医薬組成物。

5 7. 式中、 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_8$ 及び $R_{11}$ がヒドロキシ基である化合物を用いる請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。

10 8. 化合物が、2 S, 3 R, 2' S, 3' R-2'-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5, 7, 3', 5', 7'-ペンタヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 2', 3'-テトラヒドロ-[3, 8']ピクロメニル-4, 4'-ジオンである請求の範囲第7項に記載の医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/07915

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/352, A61P33/06, C07D311/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/352, A61P33/06, C07D311/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN),  
BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/00679 A1 (MEDICHEM RESEARCH. INC.), 09 January, 1997 (09.01.97), Full text & JP 11-508264 A Full text & AU 9662880 A & EP 833631 A1 & EP 1245230 A2 & US 5773462 A & US 5948918 A & US 2002/68757 A1 & US 6399654 B1	1-8
A	WO 98/46238 A1 (MEDICHEM RESEARCH. INC.), 22 October, 1998 (22.10.98), Full text & AU 9871243 A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 August, 2003 (22.08.03)

Date of mailing of the international search report  
02 September, 2003 (02.09.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/07915

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MOLFETTA, F.A. et al., A quantum chemical and statistical study of biflavonoid compounds with anti-HIV activity, Journal of Molecular Structure (Theochem), January 2002, Vol.577, pages 187 to 195	1-8
A	IWU, Maurice M., Biflavanones of Garcinia: pharmacological and biological activities, Progress in Clinical and Biological Research, 1986, Vol.32, pages 485 to 488	1-8
A	WO 01/03681 A2 (PRENDERGAST, Patrick, T.), 18 January, 2001 (18.01.01), Full text & JP 2003-504327 A Full text & AU 200061749 A & EP 1223928 A2 & US 6555523 B1	1-8
A	FAROUK S. et al., A weakly antimalarial biflavanone from Rhus retinorrhoea, Phytochemistry, 2001, Vol.58	1-8



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/352, A61P33/06, C07D311/32

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/352, A61P33/06, C07D311/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/00679 A1 (MEDICHEM RESEARCH. INC.) 1997. 01. 09, 全文 & JP 11-508264 A, 全文 & AU 9662880 A & EP 833631 A1 & EP 1245230 A2 & US 5773462 A & US 5948918 A & US 2002/68757 A1 & US 6399654 B1	1-8
A	WO 98/46238 A1 (MEDICHEM RESEARCH. INC.) 1998. 10. 22, 全文 & AU 9871243 A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 08. 03

国際調査報告の発送日

02.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA / JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MOLFETTA, F. A. et al., A quantum chemical and statistical study of biflavonoid compounds with anti-HIV activity, Journal of Molecular Structure (Theochem), January 2002, Vol. 577, pp. 187-195	1 - 8
A	IWU, Maurice M., Biflavanones of Garcinia: pharmacological and biological activities, Progress in Clinical and Biological Research, 1986, Vol. 32, pp. 485-488	1 - 8
A	WO 01/03681 A2 (PRENDERGAST, Patrick, T.) 2001. 01. 18, 全文 & JP 2003-504327 A, 全文 & AU 200061749 A & EP 1223928 A2 & US 6555523 B1	1 - 8
A	FAROUK S. et al., A weakly antimalarial biflavanone from Rhus retinorrhoea, Phytochemistry, 2001, Vol. 58	1 - 8